

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



JCS80 U.S. PTO

10/021502



12/19/01

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 52 981.3

Anmeldetag: 26. Oktober 2001

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Neue Diphenylazetidinone, Verfahren zu deren
Herstellung, diese Verbindungen enthaltende
Arzneimittel und deren Verwendung

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 06. Dezember 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Jerofsky

Beschreibung

- 5 Neue Diphenylazetidinone, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

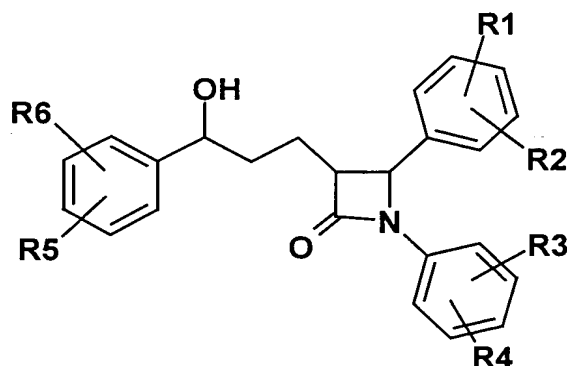
Die Erfindung betrifft substituierte Diphenylazetidinone, deren physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

10

Es sind bereits Diphenylazetidinone sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. US 5,756,470].

- 15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, sehr gering resorbierbar sind. Unter sehr gering resorbierbar wird eine intestinale Resorption
20 kleiner 10%, bevorzugt kleiner oder gleich 5% verstanden.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

- 25 worin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₀-C₁₅)-Alkylen-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch eine der Gruppen -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können,

5 H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
 10 SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

15 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

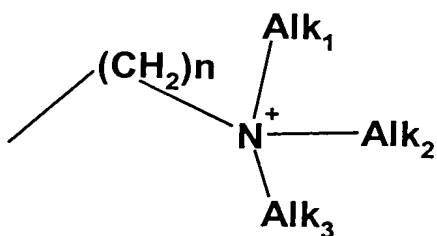
20 (LAG) Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest; Zuckersäure, Aminosucker;
 Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren;
 25 Trialkylammonium-alkykrest;

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C₀-C₁₅)-Alkylen-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch eine der Gruppen -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzen muß und wobei die Reste R1 und R2 nicht die
 30 Bedeutung -O-Zuckerrest oder -O-Zuckersäure haben dürfen, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung -NH-(C₀-C₆)-Alkylen-(LAG), -C(=O)-NH-(C₀-C₆)-Alkylen-(LAG) oder -(C₁-C₆)-Alkylen-O-(LAG) besitzt.

5

Unter einem Trialkylammonium-alkylrest wird folgende Gruppe verstanden



worin $n = 0$ bis 10 sein kann und Alk₁, Alk₂, Alk₃ unabhängig voneinander jeweils einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-

therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein

- 5 Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen
10 Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen
15 Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

- Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf
20 Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

- Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den
gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von
25 Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100
30 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Benzothiepin-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben

genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen

5 Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

15 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt,

nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes

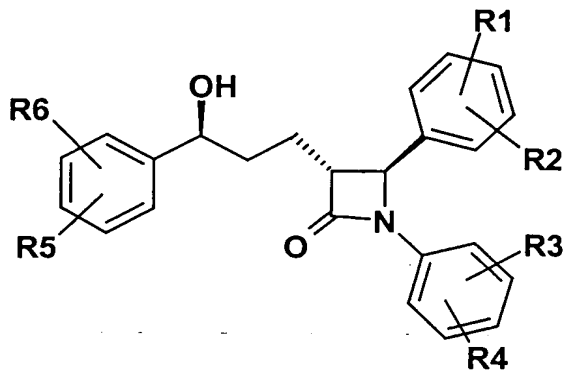
- 5 Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der
- 10 Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten
- 15 Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und

20 Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

- Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie
- 25 Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:



Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Amino Zucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren.

5 Beispielhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Glucosäure, Galaktosäure, Mannonsäure, Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galaktarsäure.

10 Mit Disaccharid sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen. Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der α - oder β -Form auftreten. Beispielhaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-,

20 tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Mit dem Begriff Aminosäuren bzw. Aminosäurereste sind z.B. die stereoisomeren Formen, d.h. D- oder L-Formen, folgender Verbindungen gemeint:

	Alanin	Glycin	Prolin
	Cystein	Histidin	Glutamin
	Asparaginsäure	Isoleucin	Arginin
	Glutaminsäure	Lysin	Serin
5	Phenylalanin	Leucin	Threonin
	Tryptophan	Methionin	Valin
	Tyrosin	Asparagin	
10	2-Aminoadipinsäure	2-Aminoisobuttersäure	
	3-Aminoadipinsäure	3-Aminoisobuttersäure	
	beta-Alanin	2-Aminopimelinsäure	
	2-Aminobuttersäure	2,4-Diaminobuttersäure	
	4-Aminobuttersäure	Desmosin	
15	Piperidinsäure	2,2-Diaminopimelinsäure	
	6-Aminocapronsäure	2,3-Diaminopropionsäure	
	2-Aminoheptansäure	N-Ethylglycin	
	2-(2-Thienyl)-glycin	3-(2-Thienyl)-alanin	
	Penicillamin	Sarkosin	
20	N-Ethylasparagin	N-Methylisoleucin	
	Hydroxylysin	6-N-Methyllysin	
	allo-Hydroxylysin	N-Methylvalin	
	3-Hydroxyprolin	Norvalin	
	4-Hydroxyprolin	Norleucin	
25	Isodesmosin	Ornithin	
	allo-Isoleucin		
	N-Methylglycin		

Die Kurzschreibweise der Aminosäuren erfolgte nach der allgemein üblichen
 30 Schreibweise (vgl. Schröder, Lübke, The Peptides, Band I, New York 1965, Seiten
 XXII-XXIII; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/1 und 2,
 Stuttgart 1974). Die Aminosäure pGlu steht für Pyroglutamyl, Nal für 3-(2-Naphthyl)-

alanin, Azagly-NH₂ für eine Verbindung der Formel NH₂-NH-CONH₂ und D-Asp für die D-Form von Asparaginsäure. Peptide sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in Aminosäuren.

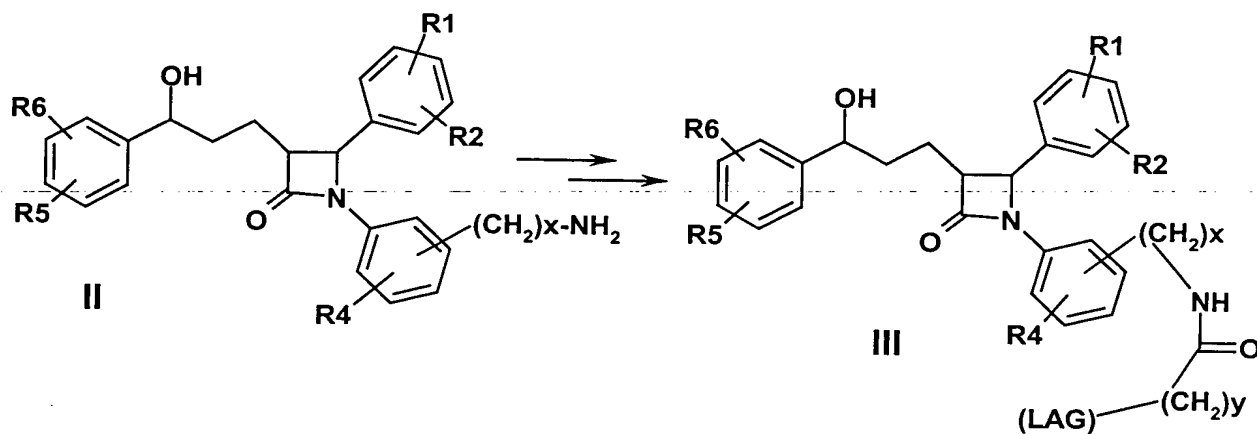
- 5 Unter Oligopeptid versteht man Peptide, die aus 2 bis 9 der oben genannten Aminosäuren aufgebaut sind.

Geeignete Schutzgruppen (siehe z.B. T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis") für Aminosäuren sind in erster Linie:

- 10 Arg(Tos), Arg(Mts), Arg(Mtr), Arg(PMV), Asp(OBzl), Asp(Obut), Cys(4-MeBzl), Cys(Acm), Cys(SBut), Glu(Obzl), Glu(Obut), His(Tos), His(Fmoc), His(Dnp), His(Trt), Lys(Cl-Z), Lys(Boc), Met(O), Ser(Bzl), Ser(But), Thr(Bzl), Thr(But), Trp(Mts), Trp(CHO), Tyr(Br-Z), Tyr(Bzl) oder Tyr(But) eingesetzt werden.

- 15 Als Aminoschutzgruppen werden bevorzugt der durch katalytische Hydrierung abspaltbare Benzyloxycarbonyl-(Z-)Rest, der durch schwache Säuren abspaltbare 2-(3,5-Dimethyloxyphenyl)propyl(2)oxycarbonyl (Ddz-) oder Trityl- (Trt)-Rest und der durch sekundäre Amine abspaltbare 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc)-Rest herangezogen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Diphenylazetidinonderivaten der Formel I.



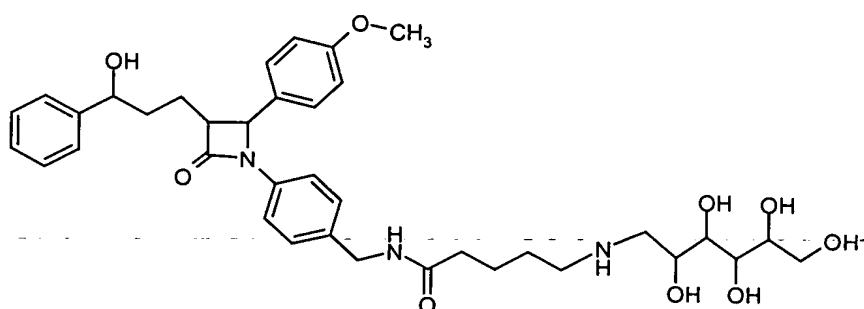
x und y können unabhängig voneinander 0 bis 10 bedeuten. Die Verknüpfung von $-(CH_2)_x-NH_2$ in Verbindung II kann alternativ auch an einem der anderen beiden Phenylringen sein.

- 10 Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amin der Formel II mit einem Alkylierungs- oder einem Acylierungsreagenz umsetzt, das bevorzugt in omega-Position eine weitere Funktionalität – evtl. in geschützter Form - trägt. Diese wird (nach Entschützung) zur Anknüpfung der (LAG) verwendet, beispielsweise unter Ausbildung von Ether-, Amin oder Amidbindungen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

5 Beispiel I

5-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamino)-pentansäure-4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (3)



10 a) 5-Bromo-pentansäure- 4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo- azetidin-1-yl]-benzylamid (2)

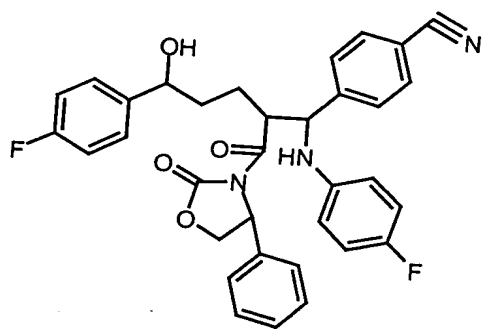
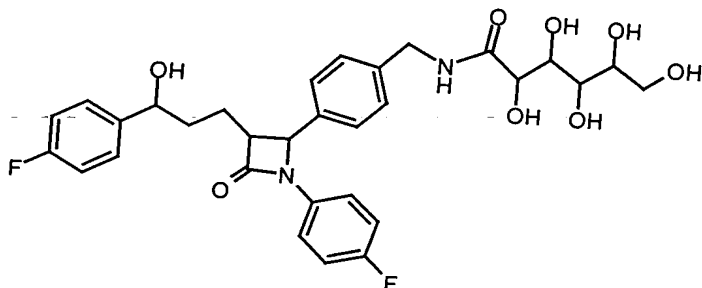
416 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (1) werden in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 0.2 ml Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung gibt man 200 mg 5-Bromvalerylchlorid gelöst in 2ml Dichlormethan dazu und rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Man versetzt mit 5 ml Wasser, säuert mit 0.5 N HCl an (pH~ 3) trennt die Phasen, wäscht die wässriger Phase mit wenig Dichlormethan, trocknet die vereinten organischen Lösungen mit Natriumsulfat und reinigt den Rückstand nach Entfernen des Lösemittels durch Säulenfiltration an Kieselgel. Man erhält 2 als Öl mit dem Molekulargewicht 579.54 (C₃₁H₃₅BrN₂O₄) MS (FAB): 581/579 (M+H⁺).

b) 5-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamino)-pentansäure-4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (3)

300 mg 2 werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und mit 191 mg 6-Amino-hexan-1,2,3,4,5-pentaol versetzt. Man rührt bei 80° C bis die Umsetzung kontrolliert durch Dünnschichtchromatographie weitgehend beendet ist (nach etwa 2 Stunden). Danach wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: CH₂Cl₂ / Methanol / konz. Ammoniak = 30:10:2). Man erhält 3 mit dem Molekulargewicht 679.82 (C₃₇H₄₉N₃O₉); MS (FAB): 680 (M+H⁺).

Beispiel II

- 10 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid (4)



- 15 a) 4-[5-(4-Fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-5-hydroxy-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentyl]-benzonitril (5)

2.5 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden in 30 ml Dichlormethan unter Argon gelöst, dazu gibt man 3.9 g 4-[(4-Fluor-phenylimino)-methyl]-benzonitril und kühlt auch -10°C. Zu dieser Mischung gibt man

6.4 ml Diisopropylethylamin und innerhalb von 30 min 4.05 ml Trimethylsilylchlorid, so dass die Temperatur -5°C nicht übersteigt. Bei dieser Temp. wird 1 Std.

nachgerührt und dann auf -25°C gekühlt. Dann werden 0.8 ml Titan-tetrachlorid langsam zugegeben. Die dunkle Mischung wird über Nacht bei -25 bis -30°C

5 gerührt danach mit 35 ml 7proz. Weinsäurelösung zersetzt und 1 Std. bei Raumtemp. nachgerührt. Anschließend gibt man 15 ml einer 20proz.

Natriumhydrogencarbonatlösung dazu und rührt erneut 1 Std. Nach Phasentrennung wird die org. Phase mit 30 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und auf ca. 10 ml eingengt. Nach Zugabe von 2 ml Bistrimethylsilylacetamid

10 erwärmt man 30 min. zum Rückfluss und engt danach i.Vak. ein. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Heptan zur Kristallisation gebracht. Man saugt ab und trocknet i.Vak. Man erhält 4 mit dem Schmelzpunkt :.....

und dem Molekulargewicht 653.81 ($\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$); MS (ESI+): 654.3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 582.2 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

15

b) {1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzonitril (6)

2 g 5 werden in 20 ml Methyl-tert.-butyl-ether gelöst und mit 100 mg Tetrabutyl-

20 ammoniumfluorid-Trihydrat und 1.3 ml Bistrimethylsilylacetamid ca. 1 h auf 40°C ...

erwärmt. Man verfolgt die Reaktion im Dünnschichtchromatogramm. Nach beendeter

Umsetzung setzt man zunächst 0.2 ml Eisessig zu, rührt 30 min und engt ein. Der Rückstand wird mit 20 ml einer Mischung von Isopropanol / 2N Schwefelsäure = 10:1 versetzt und 1 Std. gerührt. Nach Zugabe einer Spatelspitze festem

25 Natriumhydrogencarbonat engt man erneut i. Vak. ein, nimmt mit Ethylacetat auf, wäscht die org. Phase mit Wasser, trocknet und reinigt nach Entfernen des Lösemittels den Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , CH_2Cl_2 /Methanol = 100:1). Man erhält 6 mit dem Molekulargewicht 418.45 ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$); MS (DCI+): 419 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

c) 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (7)

200 mg 6 werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0.5 ml konz. Ammoniak über Raney-Nickel 30 Std bei 75 bar Wasserstoff und 25°C hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, engt i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Säulenfiltration (SiO_2 , CH_2Cl_2 /Methanol/. NH_3 conc = 100:10:1). Man erhält 7 mit dem

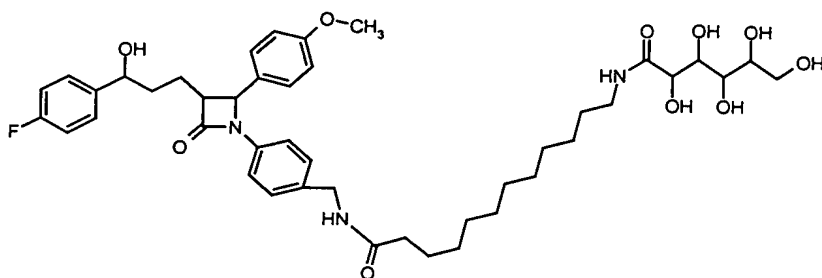
- 5 Molekulargewicht 422.5 ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$); MS (DCI+): 423 ($\text{M}+\text{H}^+$), 405 ($\text{M}+\text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

d) 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid (4)

50 mg 7 und 25 mg 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-on werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 10 mg Na_2CO_3 über Nacht gerührt. Man saugt ab, engt i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Säulenfiltration (SiO_2 , CH_2Cl_2 /Methanol= 10:1). Man erhält 4 mit einem Schmelzpunkt über 180°C und dem Molekulargewicht 600.6 ($\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_8$); MS (ESI+): 601 ($\text{M}+\text{H}^+$), 583 ($\text{M}+\text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

15 Beispiel III

12-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-dodecansäure-4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (8)



- 20 a) 12-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-dodecansäure (9)

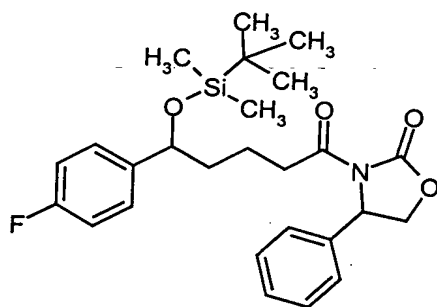
3.5 g 12-Aminododecansäure werden in 500 ml Methanol gelöst und mit 2.7 g fein gepulvertem Natriumcarbonat und 4.8 g 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-on 30 Std. bei Raumtemp. gerührt. Man filtriert ab, engt ein und löst den Rückstand in 70 ml Wasser. Unter Eiskühlung gibt man schrittweise 1N

- 25 Salzsäure hinzu, bis der pH-Wert bei 1-2 liegt (ca. 50 – 55 ml). Die freie Säure fällt aus, man saugt ab und wäscht mit wenig kaltem Wasser nach und trocknet im

Feinvakuum bei 35°C. Man erhält 3 mit dem Molekulargewicht 393.48 ($C_{18}H_{35}NO_8$); MS (ESI+): 394 ($M+H^+$); (ESI-): 392 ($M-H$)⁻.

5 b) 12-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-dodecansäure-4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3- hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (8)

10 Wird analog zu Beispiel II hergestellt, ausgehend von 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on. Man erhält 12-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-dodecansäure 4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl- propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid mit dem Schmeltpunkt 100°C und dem Molekulargewicht 792 ($C_{44}H_{61}N_3O_{10}$); MS (ESI+): 792 ($M+H^+$).



15 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (10)

30 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden in 50 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 14.3 g Imidazol und 19 g tert.-Butyl-dimethylsilylchlorid in 25 ml DMF wird bis zur vollständigen Umsetzung bei 20 Raumtemperatur gerührt (2-4 h). Die Reaktionslösung wird eingeeengt mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Einengung erhält man 10: $C_{26}H_{34}FNO_4Si$ (471.65) MS (ESI) 494 ($M + Na$)

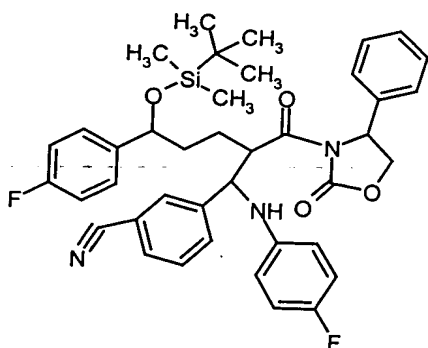
3-[(4-Fluor-phenylimino)-methyl]-benzonitril (11)

Zu 12 g meta-Cyano-benzaldehyd in 60 ml Isopropanol werden 88 ml para-Fluoranilin zugetropft. Nach 1 h bei 60°C fällt das Produkt aus. Man läßt auf

- 5 Raumtemperatur kommen filtriert ab und wäscht den Rückstand mit Isopropanol. Nach Trocknung erhält man 11 mit dem Schmp. 101°C.

$C_{14}H_9FN_2$ (224.24).

- 10 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentyl]-benzonitril (12)

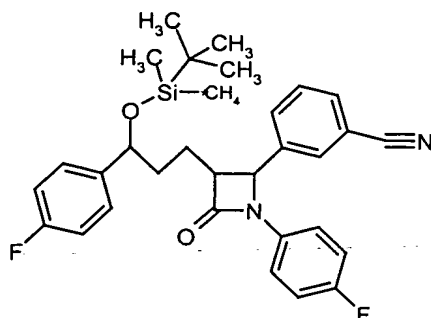


Zu 14 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (10) und 12.5 g 3-[(4-Fluor-phenylimino)-methyl]-benzonitril 11 in 200 ml Methylenchlorid werden bei 10°C 24 ml Diisopropylethylamin zugegeben und

- 15 7.1 ml Trimethylsilylchlorid zugetropft. Nach 1 h werden bei -10°C 3.4 ml Titantetrachlorid zugetropft. Es wird 3 h bei -10°C gerührt und weitere 12 h bei -30°C stehen gelassen. Anschließend wird mit 8 ml Essigsäure und 140 ml einer 7% wässrigen Weinsäurelösung versetzt und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 ml 20% wässriger Natriumhydrogensulfatlösung wird noch mal
- 20 1 h gerührt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und durch Chromatographie an Kieselgel /Ethylacetat/Heptan = 1/3 -> 1/1). Man erhält 12

$C_{40}H_{43}F_2N_3O_4Si$ (695.89) MS (ESI) 696 (M + H)

3-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzonitril (13)

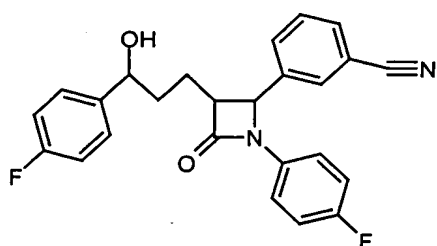


Eine Mischung aus 13 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentyl]-benzonitril 12, 50 ml Bistrimethylsilylacetamid, 0.5 g Tetrabutylammoniumfluorid und 100 ml tert-Butylmethylether wird unter Argon 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion werden langsam unter Eiskühlung 5 ml Essigsäure zugegeben und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel

10 (Ethylacetat/Heptan = 1/8) getrennt. Man erhält 13:

$C_{31}H_{34}F_2N_2O_2Si$ (532.71) MS (ESI) 555 (M + Na)

3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzonitril (14)



15

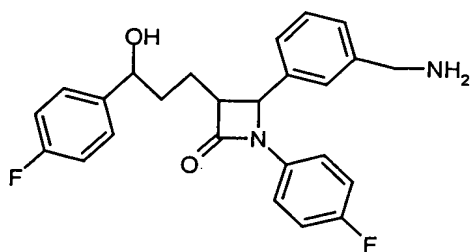
Zu 7.8 g 3-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzonitril (13) in 200 ml Methanol werden 10 ml 1N Salzsäure gegeben und 12 h gerührt. Die Reaktion wird mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Heptan = 1/3 -> 1/1) gereinigt. Man erhält

20

14 : $C_{25}H_{20}F_2N_2O_2$ (418.45) MS (ESI) 401 ($M + H - H_2O$)

Beispiel IV

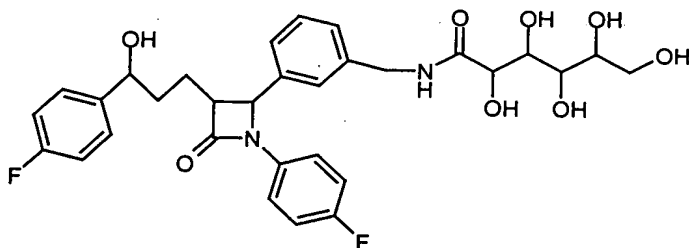
- 5 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (15)



- 10 In einem Autoklaven werden bei 75 bar Wasserstoffatmosphäre während 20 h 2.5 g 3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzonitril 5 in 100 ml Ethanol und 15 ml konzentriertem Ammoniak mit 1.0 g Raney-Nickel zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wird filtriert, eingengt und durch Chromatographie mit Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol = 10/1) getrennt. Man erhält 15 : $C_{25}H_{24}F_2N_2O_2$ (422.48) MS (ESI) 405 ($M + H - H_2O$)

15 Beispiel V

- 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure-3-{2-(4-fluor-phenyl)-4-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid (16)



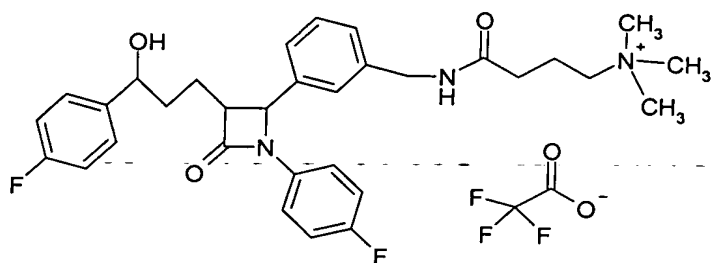
- 20 Zu einer Lösung von 100 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on 6 und 46 mg und 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-on in 5 ml Methanol werden 25 mg

Natriumcarbonat gegeben und bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt. Man erhält 16 :

5 $C_{31}H_{34}F_2N_2O_8$ (600.62) MS (ESI) 601 (M + H)

Beispiel VI

[3-(3-{2-(4-Fluor-phenyl)-4-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl }-benzylcarbamoyl)-propyl]-trimethyl-ammonium; 2,2,2-trifluor-acetat (17)



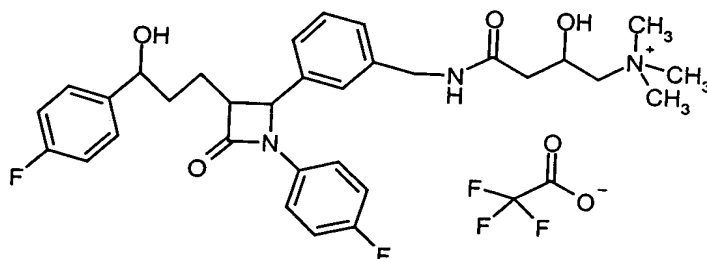
Eine Lösung aus 100 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on (15) , 64 mg 3-Carboxypropyl-trimethylammonium chlorid, 93 µl Diisopropylcarbodiimid, 65 mg

15 Hydroxybenzotriazol, 60 µl Diisopropylethylamin in 2 ml Methylenchlorid werden 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser zugegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt.

20 Man erhält 17 : $C_{32}H_{38}F_2N_3O_3$ (550.67) MS (ESI) 551 (M + H)

Beispiel VII

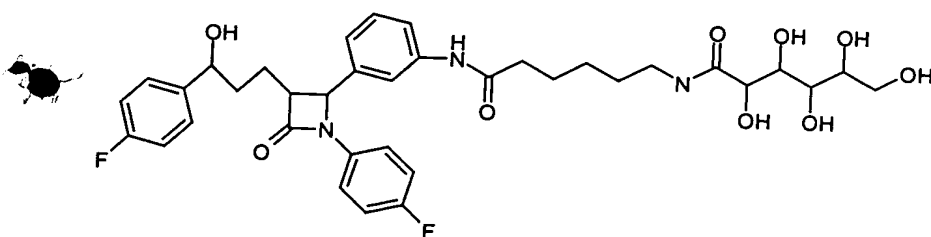
[3-(3-(2-(4-Fluor-phenyl)-4-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl)-2-hydroxy-propyl]-trimethyl-ammonium; 2,2,2-trifluor-acetat (18)



5

18 wird analog zu 17 ausgehend von 100 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on 15, 64 mg (3-Carboxy-2-hydroxy-propyl)-trimethyl-ammonium chlorid, 93 µl Diisopropylcarbodiimid, 65 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Methylenchlorid hergestellt. Die Reaktionslösung wird ohne Extraktionschritt eingengt und anschließend über HPLC(Merk-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt. Man erhält 18 :
 $C_{32}H_{38}F_2N_3O_4$ (566.67) MS (ESI) 567 (M + H)

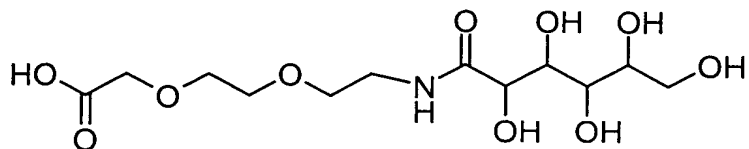
15 Beispiel VIII



2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure [5-(3-{1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenylcarbamoyl)-pentyl]-amid (19)

19 wird analog zu 18 ausgehend von 100 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on 15, 108 mg 6-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-hexansäure, 93 µl Diisopropylcarbodiimid,

65 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Methylenchlorid hergestellt. Man erhält 10:
 $C_{37}H_{45}F_2N_3O_9$ (713.78) MS (ESI) 714 (M + H)



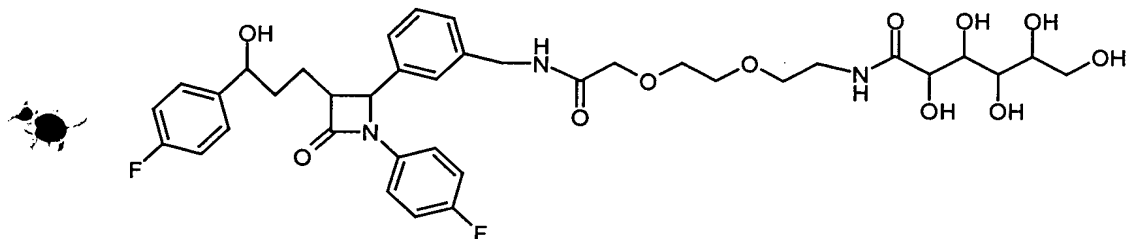
{2-[2-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (20)

5

Zu einer Lösung von 450 mg [2-(2-Amino-ethoxy)-ethoxy]-essigsäure und 318 mg 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-on in 10 ml Methanol werden 172 mg Natriumcarbonat gegeben und bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert und eingengt. Der Rückstand wird in Wasser und Acetonitril-(1/1)-aufgenommen, wobei sich 2-Phasen bilden. Die wäßrige Phase wird eingengt und enthält 20 :
 $C_{12}H_{23}NO_{10}$ (341.32) MS (ESI) 342 (M + H)

Beispiel IX

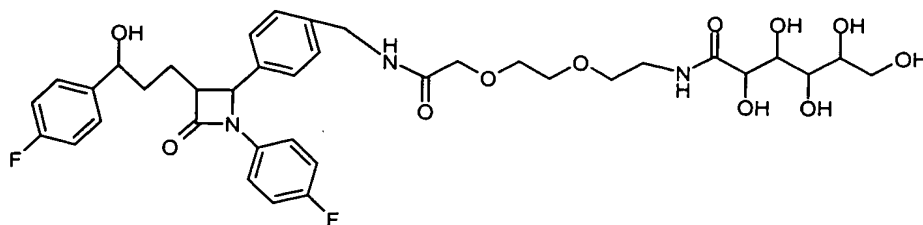
15



2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure (2-[2-[(3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy]-ethyl)-amid (21)

21 wird analog zu 18 ausgehend von 100 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (15), 122 mg {2-[2-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (20), 93 µl Diisopropylcarbodiimid, 65 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid

hergestellt. Man erhält 21 : $C_{37}H_{45}F_2N_3O_{11}$ (745.78) MS (ESI) 746 (M + H)



Beispiel X

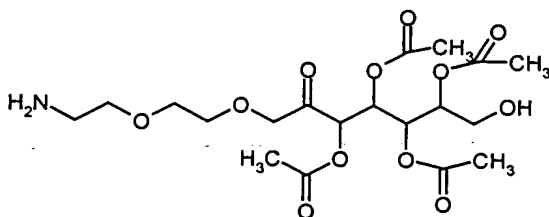
- 5 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure (2-{2-[(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-ethyl)-amid (22)

22 wird analog zu 18 ausgehend von 100 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on, 122 mg {2-[2-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure 20, 93 µl Diisopropylcarbodiimid, 65 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid und 1 ml Acetonitril hergestellt. Man erhält 22 :

$C_{37}H_{45}F_2N_3O_{11}$ (745.78) MS (ESI) 746 (M + H)

15

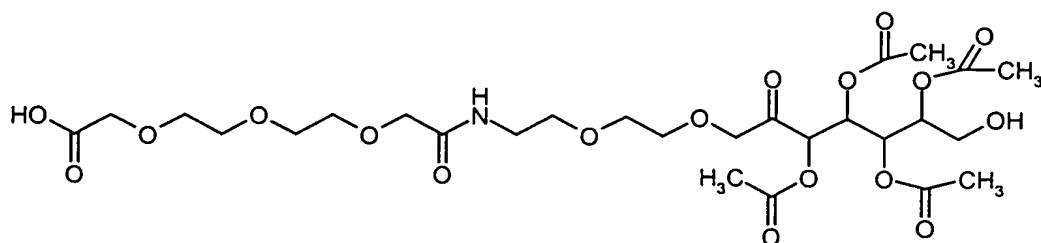
Essigsäure-2,3,4-triacetoxy-1-{2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl}-5-hydroxy-pentyl ester (23)



Eine Suspension aus 1.12 g Essigsäure-2,3,4-triacetoxy-1-{2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl}-5-hydroxy-pentylester und 1.0 g Raney-Nickel in 100 ml Ethanol

- 20 werden in einer Hydrierapparatur unter Wasserstoffatmosphäre 4 h geschüttelt. Die Reaktionslösung wird filtriert und eingengt. Der Rückstand enthält 23 :

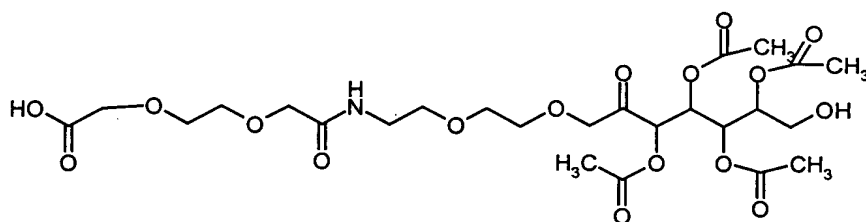
$C_{20}H_{33}NO_{12}$ (479.49) MS (ESI) 480 (M + H)



{2-[2-({2-[2-(3,4,5,6-Tetraacetoxy-7-hydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (24)

- 5 Eine Lösung aus 500 mg Essigsäure-2,3,4-triacetoxy-1-{2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl}-5-hydroxy-pentylester 23 , 1.15 g [2-(2-Carboxymethoxy-ethoxy)-ethoxy]-essigsäure, 400 µl Diisopropylcarbodiimid, 288 mg Hydroxybenzotriazol in 20 ml Methylenchlorid werden 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält 24 : $C_{28}H_{45}NO_{18}$ (683.67) MS (ESI) 684 (M + H)

[2-({2-[2-(3,4,5,6-Tetraacetoxy-7-hydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-essigsäure (25)

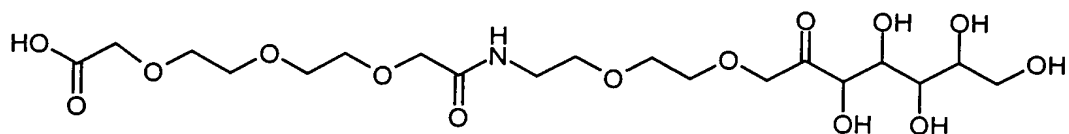


15

25 wird analog zu 24 ausgehend von 500 mg Essigsäure-2,3,4-triacetoxy-1-{2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl}-5-hydroxy-pentylester 23 , 927 mg (2-Carboxymethoxy-ethoxy)-essigsäure, 400 µl Diisopropylcarbodiimid, 288 mg Hydroxybenzotriazol in 20 ml Methylenchlorid hergestellt. Man erhält 25 :

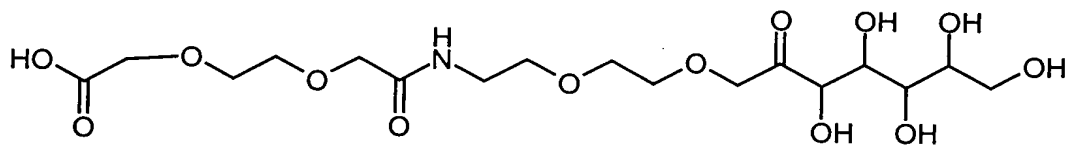
- 20 $C_{26}H_{41}NO_{17}$ (639.61) MS (ESI) 640 (M + H)

{2-[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-Pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (26)



- 5 Eine Lösung von 200 mg {2-[2-({2-[2-(3,4,5,6-Tetraacetoxy-7-hydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (24) in 5 ml Methanol wird bei Raumtemperatur mit 100 µL einer 5.4 M Natriummethanolatlösung in Methanol versetzt und 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 g Amberlite IR 120 versetzt, 10 min gerührt, filtriert, eingengt und man erhält 26 :
- 10 $C_{20}H_{37}NO_{14}$ (515.52) MS (ESI) 516 (M + H)

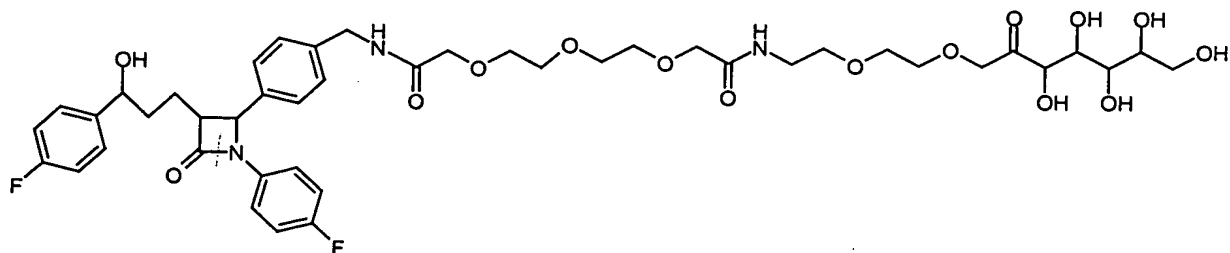
[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-Pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-acetic acid (27)



- 15 27 wird analog 26 ausgehend von 200 mg 25 hergestellt. Man erhält 27 :
- $C_{26}H_{41}N_1O_{17}$ (471.46) MS (ESI) 472 (M + H)

Beispiel XI

- 20 N-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-2-{2-[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid (28)

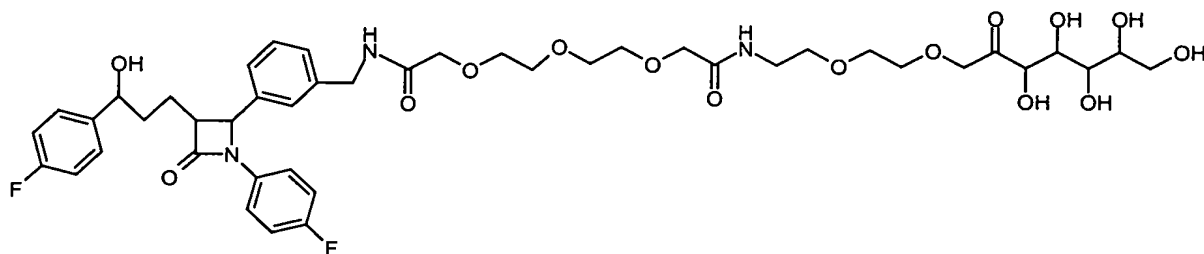


28 wird analog zu 18 ausgehend von 62 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on, 76 mg {2-[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-Pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}- methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure 17, 57 µl Diisopropylcarbodiimid, 40 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid hergestellt. Man erhält 19:
 $C_{45}H_{59}F_2N_3O_{14}$ (919.98) MS (ESI) 920 (M + H)

Beispiel XII

10

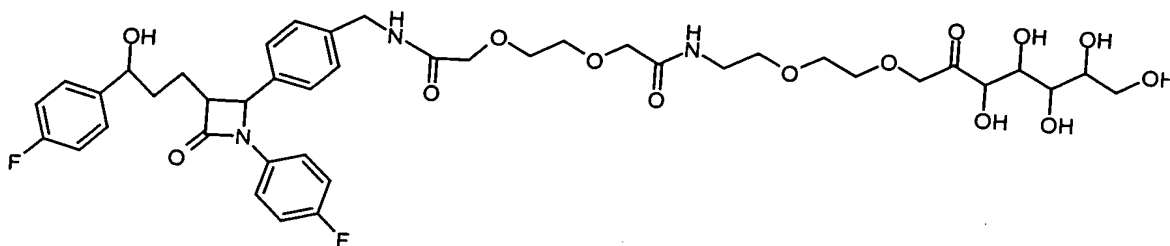
N-(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-2-[2-[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}- methoxy)-ethoxy]-ethoxy]-acetamid (29)



29 wird analog zu 18 ausgehend von 62 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on 15, 76 mg {2-[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-Pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure 26, 57 µl Diisopropylcarbodiimid, 40 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid hergestellt. Man erhält 29:
 $C_{45}H_{59}F_2N_3O_{14}$ (919.98) MS (ESI) 920 (M + H)

Beispiel XIII

N-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-2-[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}- methoxy)-ethoxy]-acetamid (30)

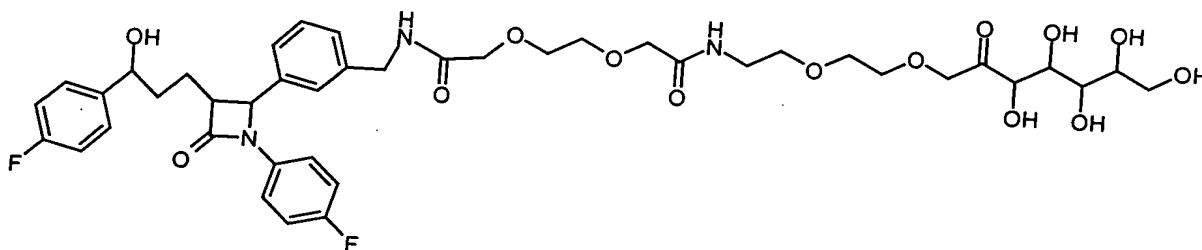


30 wird analog zu 18 ausgehend von 68 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on, 76 mg [2-({2-[2-ethoxy]-essigsäure (27) , 62 µl Diisopropylcarbodiimid, 44 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid hergestellt. Man erhält 30 : $C_{43}H_{55}F_2N_3O_{14}$ (875.93) MS (ESI) 876 (M + H)

Beispiel XIV

10

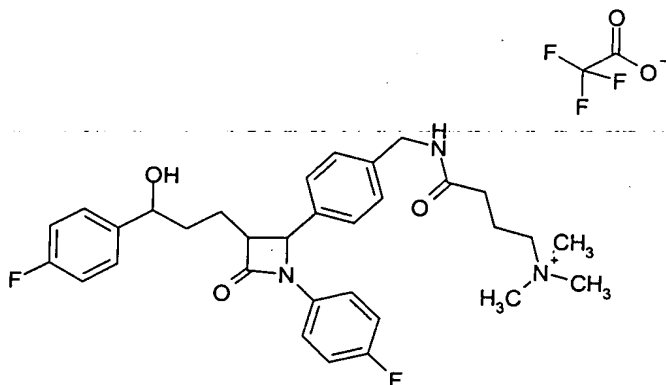
N-(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-2-[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}- methoxy)-ethoxy]-acetamid (31)



31 wird analog zu 18 ausgehend von 68 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on (15) , 76 mg [2-({2-[2-ethoxy]-essigsäure (27) , 62 µl Diisopropylcarbodiimid, 44 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid hergestellt. Man erhält 31 : $C_{43}H_{55}F_2N_3O_{14}$ (875.93) MS (ESI) 876 (M + H)

Beispiel XV

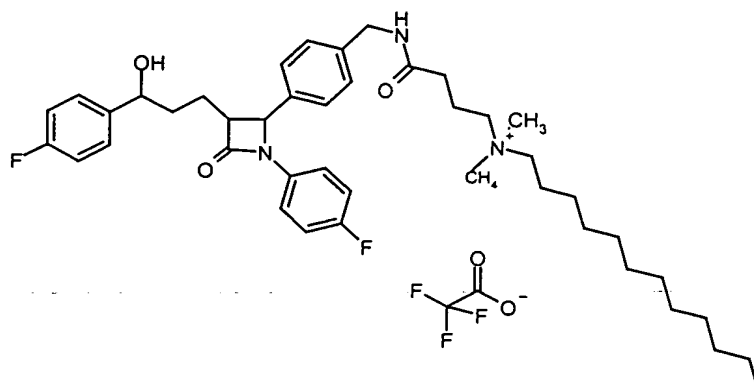
[3-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-propyl]-trimethyl-ammonium; trifluoracetat (32)



5

- 91 mg (3-Carboxy-propyl)-trimethyl-ammonium chlorid werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und die Lösung wird auf 0°C abgekühlt. Nacheinander werden 0,055 ml N-Methylmorpholin, 210 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on, 77 mg N-Hydroxy-Benzotriazol und 96 mg 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 12 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen, gerührt und im Vakuum eingeeengt. Dieser Rückstand wird mehrmals in Aceton verrührt und die Suspensionen filtriert. Die vereinigten Filtrate werden eingeeengt und chromatographisch gereinigt (RP18; Acetonitril/Wasser 1 / 2 mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhält [3-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-propyl]-trimethyl-ammonium; trifluoracetat mit dem Molekulargewicht 550,67 (C₃₂H₃₈F₂N₃O₃; Kation); MS (ESI): 551.24 (M+H⁺).

Beispiel XVI



Dodecyl-[3-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-propyl]-dimethyl-ammonium; trifluoracetat (33)

5

Die Verbindung des Beispiels XVI wird wie die des Beispiels XV gewonnen mit dem Unterschied, dass statt (3-Carboxy-propyl)-trimethyl-ammonium chlorid das (3-Carboxy-propyl)-dodecyl-dimethyl-ammonium chlorid eingesetzt wird. Man erhält Dodecyl-[3-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-propyl]-dimethyl-ammonium trifluoracetat mit dem Molekulargewicht von 703,96 ($C_{43}H_{59}F_2N_3O_3$; Kation); MS (ESI): 704.70 ($M+H^+$).

10

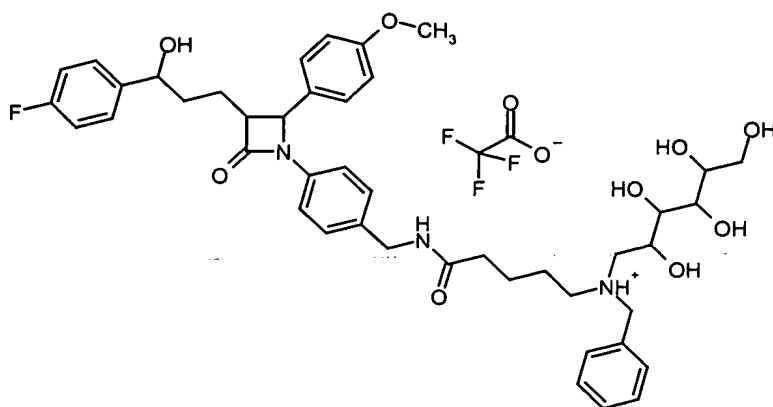
Beispiel XVII

Dodecyl-[10-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-decyl]-dimethyl-ammonium trifluoracetat (34)

Die Verbindung des Beispiels XVII wird wie die des Beispiels XV gewonnen mit dem Unterschied, dass statt (3-Carboxy-propyl)-trimethyl-ammonium chlorid das (10-Carboxy-decyl)-dodecyl-dimethyl-ammonium chlorid eingesetzt wird. Man erhält Dodecyl-[10-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-decyl]-dimethyl-ammonium trifluoracetat mit dem Molekulargewicht von 803,16 ($C_{50}H_{74}F_2N_3O_3$; Kation); MS (ESI): 803.77 (M^+).

20

Beispiel XVIII



Benzyl-(4-{4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-butyl)-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-ammonium; trifluoracetat (35)

a) 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäuremethylester (36)

1,37 g 6-Benzylamino-hexan-1,2,3,4,5-pentaol werden bei Raumtemperatur in 30 ml trockenem Dimethylformamid suspendiert, mit 1,45 g Kaliumcarbonat, 0,83 g Kaliumjodid und 0,86 ml 5-Bromvaleriansäuremethylester versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am folgenden Tag wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und zur Reinigung einer Chromatographie unterworfen (Kieselgel; Essigsäureethylester/Methanol/Wasser 5/1/0,1). Man erhält 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäuremethylester mit dem Molekulargewicht 385,46 ($C_{19}H_{31}NO_7$); MS (ESI): 386.33 ($M+H^+$).

b) 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäure (37)

0,46 g 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäuremethylester werden bei Raumtemperatur in einer Mischung aus 5 ml Ethanol und 5 ml Wasser gelöst, mit 0,4 g Kaliumhydroxid versetzt und 2 h bei 80°C gerührt. Danach wird die abgekühlte Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Wasser

aufgenommen, mit Salzsäure neutralisiert und erneut eingeeengt. Das Rohprodukt wird in Ethanol suspendiert; die Suspension filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Man erhält 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäure mit dem Molekulargewicht 371,43 ($C_{18}H_{29}NO_7$); MS (ESI): 372.2 ($M+H^+$).

5

c) 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (38)

10

27 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden mit 13,6 g tert-Butyl-Dimethylsilylchlorid und 10,2 g Imidazol in 36 ml Dimethylformamid gelöst und 90 min. bei 60°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch in Essigsäureethylester gelöst und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on mit dem Molekulargewicht 471,65 ($C_{26}H_{34}FNO_4Si$); MS (ESI): 340.28 ($MH^+ - HOSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$).

15

d) 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril (39)

20

16,2 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden in 350 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 19,8 ml Hünig Base und mit 10,14 g 4-[(4-Methoxy-phenylimino)-methyl]-benzonitril versetzt und auf -10°C gekühlt. Zur gekühlten Lösung fügt man 8,52 ml Trimethylsilyltriflat hinzu und rührt 30 min. bei -10°C. Die Lösung wird nun auf -30°C abgekühlt, und es werden 44 ml Titan-tetrachloridlösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei -30 bis -40°C gerührt. Danach lässt man die Lösung sich auf Raumtemperatur erwärmen, wäscht die Reaktionslösung nacheinander mit 200 ml 2N Schwefelsäure, 300 ml 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung und ges. Kochsalzlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 3/1 gereinigt. Man erhält 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-

25

30

phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril mit dem Molekulargewicht 707,93 ($C_{41}H_{46}FN_3O_5Si$); MS (ESI): 590.51 ($MH^+ - C_7H_5N_2$).

e) 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (40)

5

13,2 g 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril werden in 380 ml Methyl-tert.-Butylether gelöst, mit 18,6 ml N,O-Bis(trimethylsilyl)-acetamid und 1,86 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion fügt man 10 ml Essigsäure zu, engt die Reaktionsmischung im Vakuum ein und reinigt den Rückstand über Kieselgel mit Toluol/Essigsäureethylester 50/1. Man erhält 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril mit dem Molekulargewicht 544,75 ($C_{32}H_{37}FN_2O_3Si$); MS (ESI): 545.56 ($M+H^+$).

10

15

f) 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (41)

3.5 g 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril werden in 65 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,74 ml Essigsäure und 8,03 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 4,82 ml der Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung nachgegeben und weitere 3 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 2/1 gereinigt. Man erhält 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril mit dem Molekulargewicht 430,48 ($C_{26}H_{23}FN_2O_3$); MS (ESI): 431.24 ($M+H^+$).

30

g) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (42)

1,22 g 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril werden in 90 ml Ethanol gelöst, mit 10 ml konz.

Ammoniaklösung und einem Überschuß Raney-Nickel versetzt und 8 h bei 60°C und

- 5 einem Druck von 10 bar Wasserstoff gerührt. Die Reaktionsmischung kühlt über Nacht auf Raumtemperatur ab; anderntags wird vom Katalysator abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand chromatographisch über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Lösung 10/1/0.1 gereinigt. Man erhält 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on mit dem Molekulargewicht 434,51 ($C_{26}H_{27}FN_2O_3$); MS (ESI): 418.2 ($MH^+ - NH_3$).

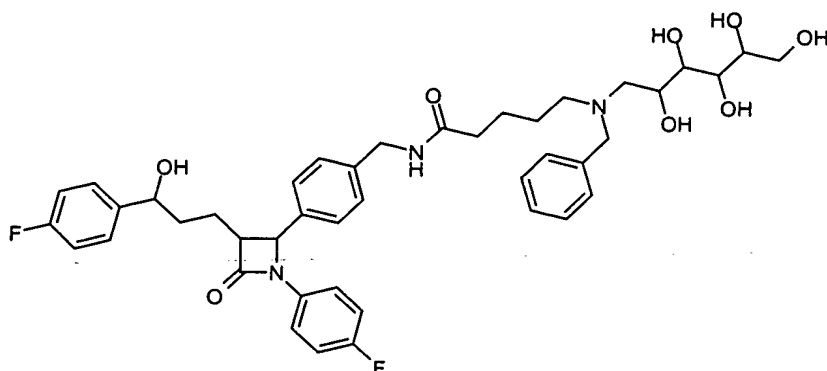
h) Benzyl-(4-{4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-butyl)-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-ammonium; trifluoracetat (35)

100 mg 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäure und 110 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on werden bei Raumtemperatur in 2 ml trockenem

- 20 Dimethylformamid gelöst, mit 42 mg N-Hydroxy-Benzotriazol und 52 mg 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anderntags wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und zur Reinigung über RP18 mit Acetonitril/Wasser mit 0,1%

- 25 Trifluoressigsäure chromatographiert. Man erhält Benzyl-(4-{4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-butyl)-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-ammonium; trifluoracetat mit dem Molekulargewicht 787,93 ($C_{44}H_{54}FN_3O_9$; Kation); MS (ESI): 788.70 ($M+H^+$).

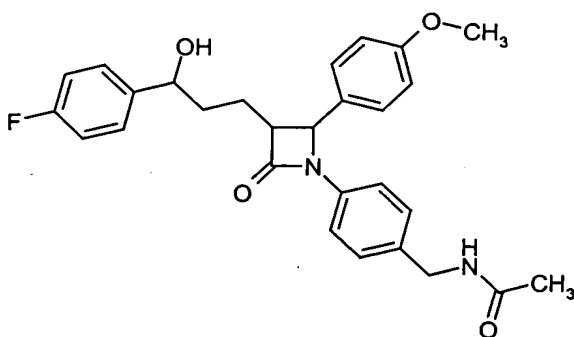
Beispiel XIX



5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäure 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid (43)

Die Verbindung des Beispiels XIX wird ausgehend von 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäure und 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on analog der Verbindung des Beispiels XVIII hergestellt. Man erhält 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäure 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid mit dem Molekulargewicht 775,89 ($C_{43}H_{51}F_2N_3O_8$); MS (ESI): 776.4 ($M+H^+$).

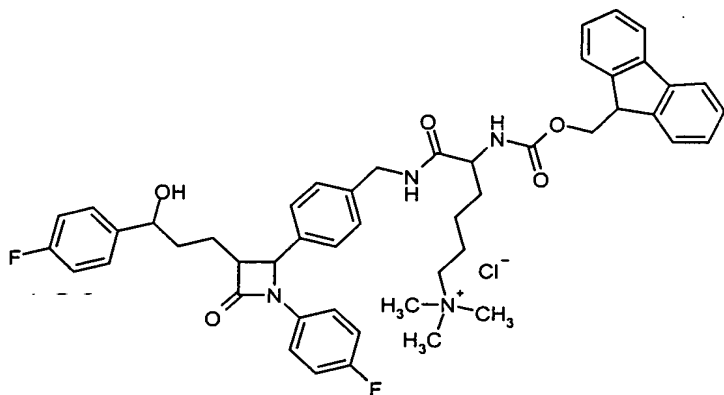
Beispiel XX



N-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-acetamid (44)

Die Verbindung des Beispiels XX wird hergestellt, indem Essigsäure analog dem Beispiel XVIII mit 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on umgesetzt wird. Man erhält N-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-acetamid mit dem Molekulargewicht 476,55 ($C_{28}H_{29}FN_2O_4$); MS (ESI): 477.22 ($M+H^+$).

Beispiel XXI

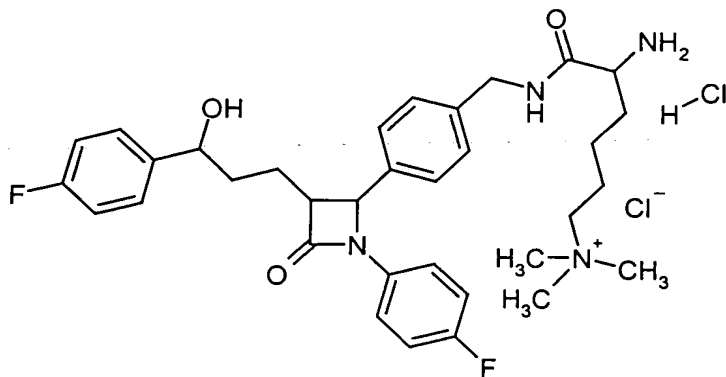


- 10 [5-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-pentyl]-trimethyl-ammonium; chlorid (45)

Die Verbindung des Beispiels XXI wird erhalten analog der Vorgehensweise bei Beispiel XIX, indem 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on mit [5-Carboxy-5-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-pentyl]-trimethyl-ammonium chlorid umgesetzt wird. Man erhält [5-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-pentyl]-trimethyl-ammonium; chlorid mit dem Molekulargewicht 815,99 ($C_{49}H_{53}F_2N_4O_5$; Kation); MS (ESI): 815.81 (M^+).

Beispiel XXII

[5-Amino-5-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-pentyl]-trimethyl-ammonium chlorid hydrochlorid (46)

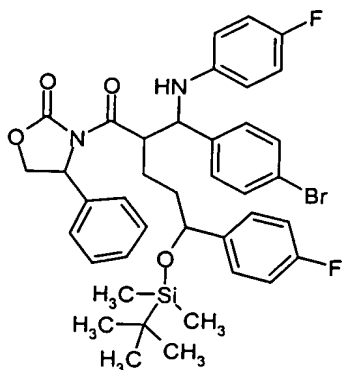


5

110 mg der Verbindung des Beispiels XXI werden in 2 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und mit 0,1 ml Piperidin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Ende der Reaktion im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Wasser verrührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen, und das Filtrat wird mit 2 N Salzsäure angesäuert. Die Mischung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan suspendiert; die organische Phase wird abdekantiert, der Rückstand wird in Methanol aufgenommen, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält [5-Amino-5-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-pentyl]-trimethyl-ammonium chlorid hydrochlorid mit dem Molekulargewicht 593,74 ($C_{34}H_{43}F_2N_4O_3$; Kation); MS (ESI): 593.37 (M^+).

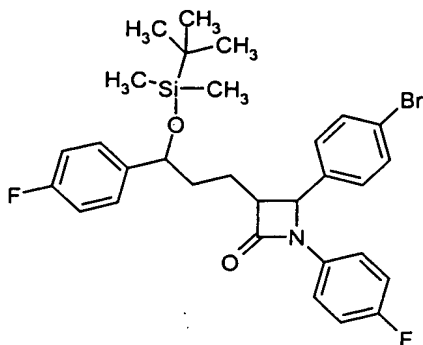
3-[2-[(4-Brom-phenyl)-(4-fluor-phenylamino)-methyl]-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (47)

20



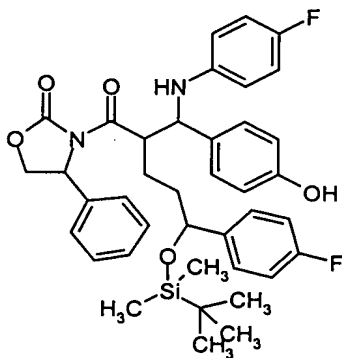
- In 40 ml absolutem Dichlormethan werden 4,4 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on gelöst. Es werden 5,2 g (4-Brom-benzylidene)-(4-fluor-phenyl)-amin und 8,6 ml Ethyl-diisopropyl-amin zugegeben, bevor die Lösung auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt wird. Dann werden 2,94 ml Trimethylsilylchlorid zugetropft, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung unter $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten wird. Nun wird eine halbe Stunde bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann wird die Reaktionslösung auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ heruntergekühlt und es werden 1,2 ml Titan-tetrachlorid zugetropft, wobei die Temperatur zwischen $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten wird. Man erhält eine schwarze Reaktionslösung, die noch 3 h lang bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wird, bevor man sie auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kommen läßt. Nun werden in der angegebenen Reihenfolge, in 10 minütigem Abstand, unter Rühren 10 ml Eisessig, 100 ml 7 prozentige, wässrige Weinsäurelösung und schließlich 100 ml 20 prozentige, wässrige Natriumhydrogensulfit-Lösung zugegeben. Dann wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase wird einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 ; Ethylacetat / Heptan 1 : 4) gereinigt. Das Produkt wird als weiße Kristalle aus Diethylether / Pentan erhalten. $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ (749) MS (ESI): M^+

4-(4-Brom-phenyl)-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-azetidin-2-on (48)



In 70 ml t-Butylmethylether werden 3,34 g 3-[2-[(4-Brom-phenyl)-(4-fluor-phenylamino)-methyl]-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on suspendiert. Dann werden 3,8 ml Bis(trimethylsilyl)acetamid und 144 mg Tributylammoniumfluorid-trihydrat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, bevor 0,7 ml Eisessig zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand über Säulenchromatographie (SiO₂; Ethylacetat / Heptan 1 : 4) gereinigt. Das Produkt wird als helles Öl erhalten. C₃₀H₃₄BrF₂NO₂Si (586) MS (ESI): M⁺-131

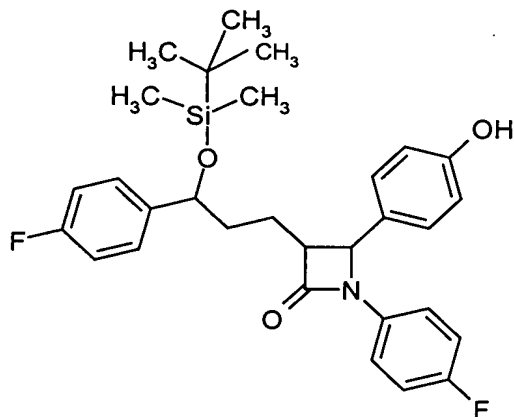
3-{5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-2-[(4-fluor-phenylamino)-(4-hydroxy-phenyl)-methyl]-pentanoyl}-4-phenyl-oxazolidin-2-on (49)



In 80 ml absolutem Dichlormethan werden 10 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on gelöst. Es werden 9,12 g 4-[(4-Fluor-phenylimino)-methyl]-phenol und 19,6 ml Ethyl-diisopropyl-amin zugegeben, bevor die Lösung auf -10 °C abgekühlt wird. Dann werden 6,7 ml Trimethylsilylchlorid zugetropft, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung unter -

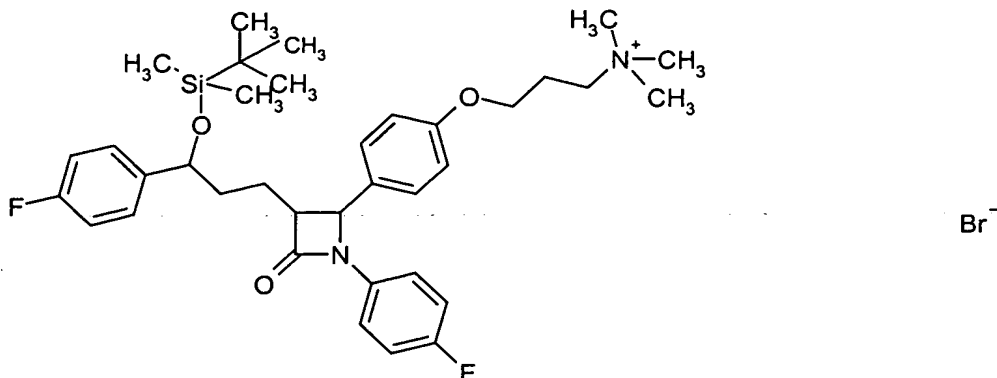
5 °C gehalten wird. Nun wird eine halbe Stunde bei –10 °C gerührt, dann wird die Reaktionslösung auf –30 °C heruntergekühlt und es werden 2,7 ml Titantetrachlorid zugetropft, wobei die Temperatur zwischen –30 °C und –15 °C gehalten wird. Man erhält eine schwarze Reaktionslösung, die noch 3 h lang bei –20 °C gerührt wird, bevor man sie auf 0 °C kommen läßt. Nun werden in der angegebenen Reihenfolge, in 10 minütigem Abstand, unter Rühren 6 ml Eisessig, 60 ml 7 prozentige, wässrige Weinsäurelösung und schließlich 100 ml 20 prozentige, wässrige Natriumhydrogensulfit-Lösung zugegeben. Dann wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase wird einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂; Ethylacetat / Heptan 1 : 4) gereinigt. Das Produkt wird als weiße Kristalle aus Diethylether / Pentan erhalten. C₃₉H₄₄F₂N₂O₅Si (686) MS (ESI): M⁺-241

- 15 3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on (50)



In 60 ml t-Butylmethylether werden 2,63 g 3-{5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-2-[(4-fluor-phenylamino)-(4-hydroxy-phenyl)-methyl]-pentanoyl}-4-phenyl-oxazolidin-2-on suspendiert. Dann werden 3,22 ml Bis(trimethylsilyl)acetamid und 122 mg Tributylammoniumfluorid-trihydrat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 3 h lang gerührt, bevor 0,6 ml Eisessig zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand über Säulenchromatographie (SiO₂; Ethylacetat / Heptan 1 : 4) gereinigt. Das Produkt wird als helle Kristalle erhalten. C₃₀H₃₅F₂NO₃Si (523) MS (ESI): M⁺-131

[3-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-propyl]-trimethyl-ammonium Bromid (51)

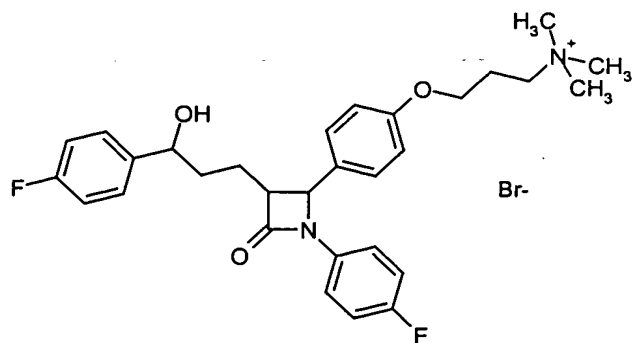


In 4 ml absolutem Acetonitril werden 210 mg 3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 170 mg KF-Alumnia (1,15 mol / 100 g) und 200 mg (3-Brompropyl)-trimethylammonium Bromid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Am Rotationsverdampfer wird die Mutterlauge eingengt und der Rückstand über eine 5 g SiO₂-Kartusche gereinigt (Dichlormethan / Methanol 5 : 1). Das Produkt wird als Öl erhalten.

C₃₆H₄₉BrF₂N₂O₃Si (703) MS (ESI): M⁺-80

Beispiel XXIII

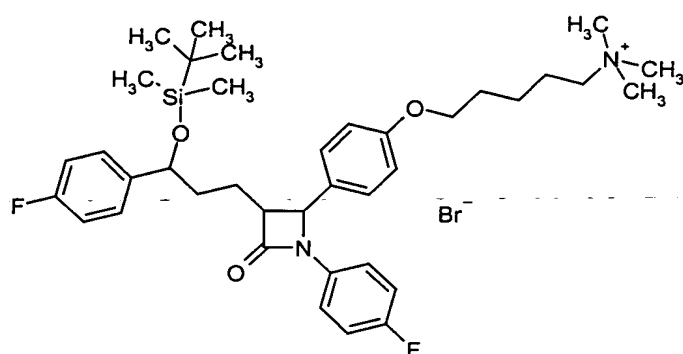
[3-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-propyl]-trimethyl-ammonium Bromid (52)



In 10 ml Methanol werden 180 mg (3-{4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenoxy)-propyl)-

trimethyl-ammonium Bromid gelöst. Dann wird 1 ml einer 0,1 M wässrigen HCl Lösung zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Mit verdünnter, wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung wird neutralisiert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird über eine 10 g SiO₂-Kartusche gereinigt (Dichlormethan / Methanol 5 : 1). Das Produkt wird als hygroscopischer Feststoff erhalten. C₃₀H₃₅BrF₂N₂O₃ (589) MS (ESI): M⁺-80

[5-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-pentyl]-trimethyl-ammonium Bromid (53)



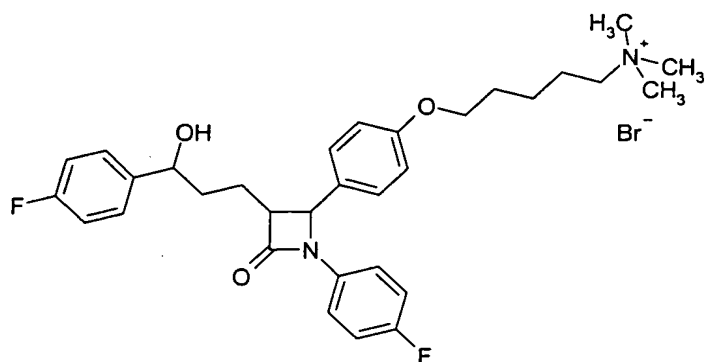
In 3 ml absolutem Acetonitril werden 370 mg 3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 300 mg KF-Alumnia (1,15 mol / 100 g) und 375 mg (3-Brompentyl)-trimethylammonium Bromid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Am Rotationsverdampfer wird die Mutterlauge eingengt und der Rückstand über eine 5 g SiO₂-Kartusche gereinigt (Dichlormethan / Methanol 4 : 1). Das Produkt wird als Öl erhalten.

C₃₈H₅₃BrF₂N₂O₃Si (731) MS (ESI): M⁺-80

Beispiel XXIV

[5-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-pentyl]-trimethyl-ammonium Bromid (54)

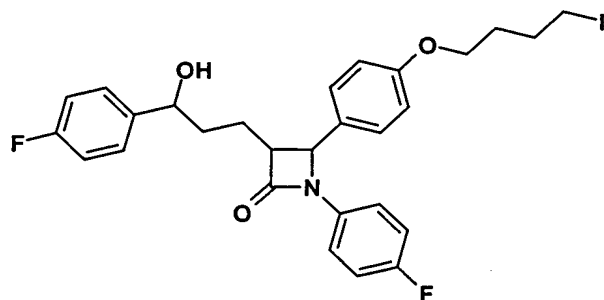
41



In 20 ml Methanol werden 548 mg [5-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-(isopropyl-dimethyl-silanyloxy)-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-pentyl]-trimethyl-ammonium Bromid gelöst. Dann wird 1 ml einer 0,1 M wässrigen HCl Lösung zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Mit verdünnter, wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung wird neutralisiert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird über eine 10 g SiO₂-Kartusche gereinigt (Dichlormethan /Methanol 5 : 1). Das Produkt wird als hygroskopischer Feststoff erhalten. C₃₂H₃₉BrF₂N₂O₃ (617) MS (ESI): M⁺-80

10

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(4-iod-butoxy)-phenyl]-azetidin-2-on (55)



15

In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 100 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 80 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 0,2 ml Diiodbutan zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über

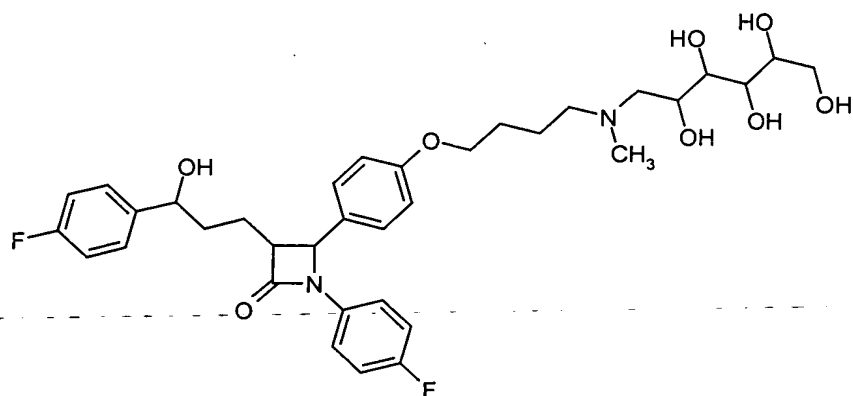
20

eine SiO₂-Kartusche (n-Heptan; n-Heptan / Ethylacetat 4 : 1) gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. C₂₈H₂₈F₂INO₃ (591) MS (ESI): M⁺-18

Beispiel XXV

5

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{4-[methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-butoxy}-phenyl)-azetidin-2-on (56)



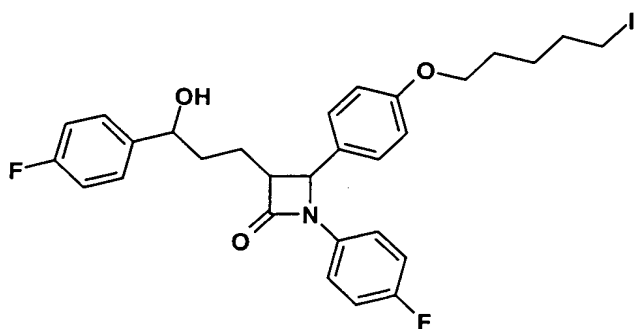
- 10 In 5 ml absolutem Dimethylformamid werden 100 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(4-iod-butoxy)-phenyl]-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 132 mg 6-Methylamino-hexane-1,2,3,4,5-pentaol zugegeben und die Reaktionslösung wird bei 50 °C 2 h lang gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Das Produkt (89 mg) wird als Öl erhalten. C₃₅H₄₄F₂N₂O₈ (658) MS (ESI): M⁺

15

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(5-iod-pentyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on (57)

20

43



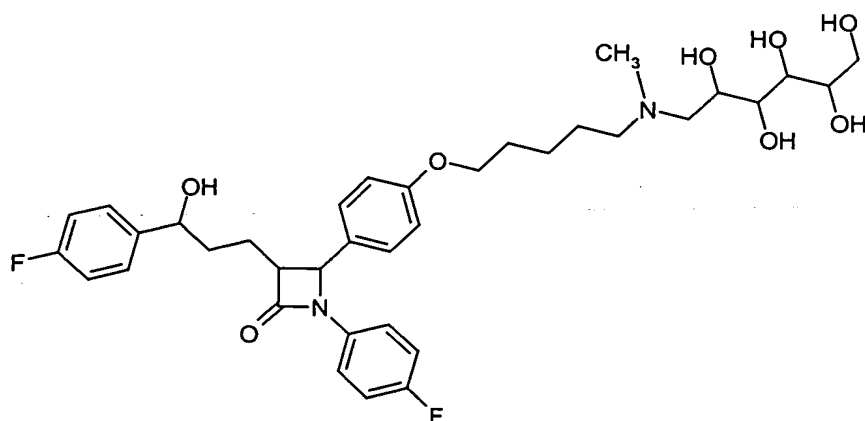
5 In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 150 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-(5-iod-pentyloxy)-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 120 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 0,33 ml Diiodpentan zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über eine SiO₂-Kartusche (n-Heptan; n-Heptan / Ethylacetat 4 : 1) gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. C₂₉H₃₀F₂INO₃ (605) MS (ESI): M⁺-18

10

Beispiel XXVI

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{5-[methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentyloxy}-phenyl)-azetidin-2-on (58)

15

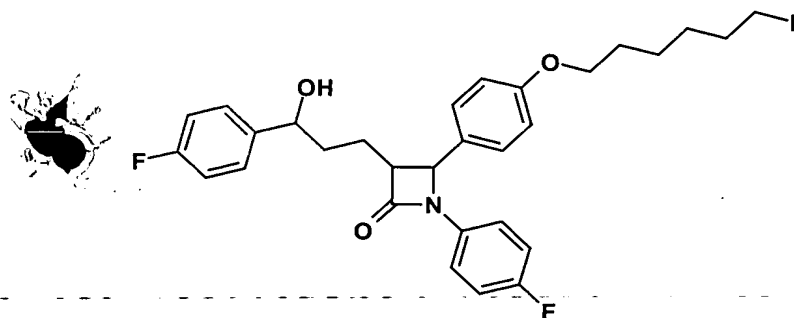


In 5 ml absolutem Dimethylformamid werden 170 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(5-iod-pentyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 220 mg 6-Methylamino-hexane-1,2,3,4,5-pentaol zugegeben und die

Reaktionslösung wird bei 50°C 2 h lang gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. $C_{36}H_{46}F_2N_2O_8$ (672) MS (ESI): M^+

5

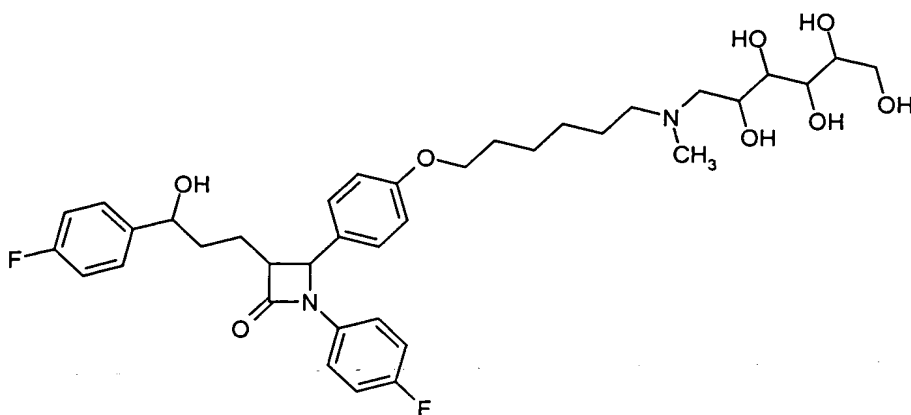
1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(6-iod-hexyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on (59)



- 10 In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 100 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 80 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 0,25 ml Diiodhexan zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über
- 15 eine SiO_2 -Kartusche (n-Heptan; n-Heptan / Ethylacetat 4 : 1) gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. $C_{30}H_{32}F_2INO_3$ (619) MS (ESI): $M^+ - 18$

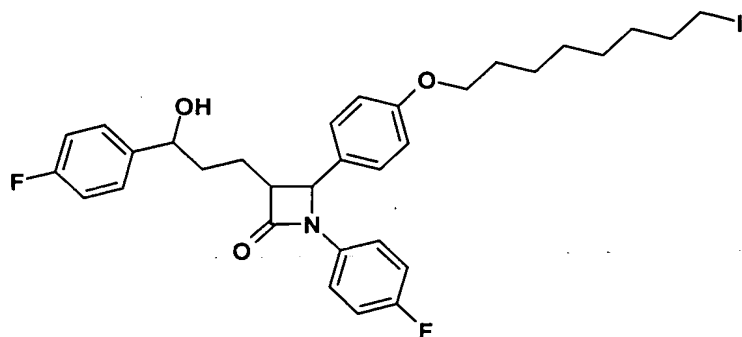
Beispiel XXVII

- 20 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{6-[methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-hexyloxy}-phenyl)-azetidin-2-on (60)



In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 136 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(6-iod-hexyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 172 mg 6-Methylamino-hexane-1,2,3,4,5-pentaol zugegeben und die Reaktionslösung wird bei 50 °C 2,5 h lang gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. $C_{37}H_{48}F_2N_2O_8$ (686) MS (ESI): M^+

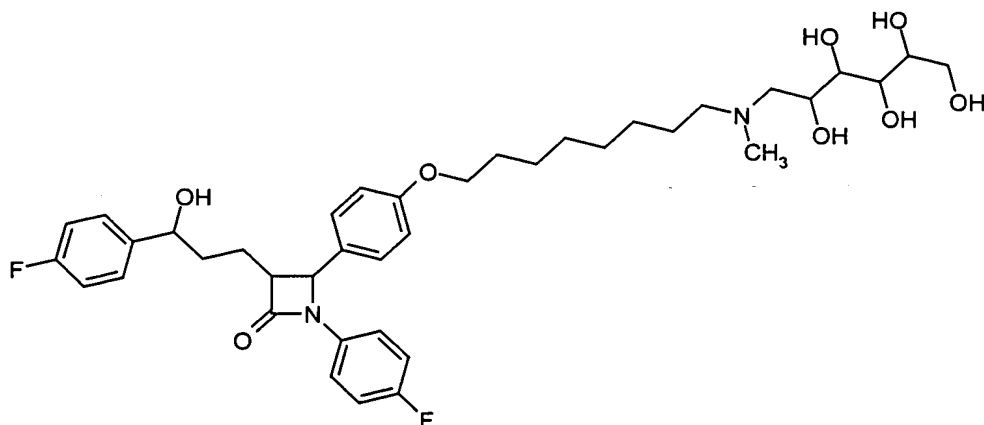
1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(8-iod-octyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on (61)



In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 150 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 120 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 0,44 ml Diiodoctan zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über eine SiO₂-Kartusche (n-Heptan; n-Heptan / Ethylacetat 4 : 1) gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. C₃₂H₃₆F₂INO₃ (647) MS (ESI): M⁺-18

Beispiel XXVIII

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{8-[methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-octyloxy}-phenyl)-azetidin-2-on (62)

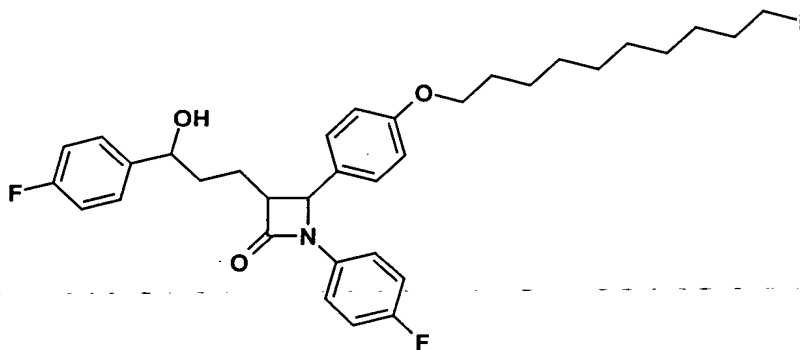


In 5 ml absolutem Dimethylformamid werden 150 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(8-iod-octyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 180 mg 6-Methylamino-hexane-1,2,3,4,5-pentaol zugegeben und die

Reaktionslösung wird bei 50 °C 2 h lang gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. $C_{39}H_{52}F_2N_2O_8$ (714) MS (ESI): M^+

5

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(10-iod-decyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on (63)



10

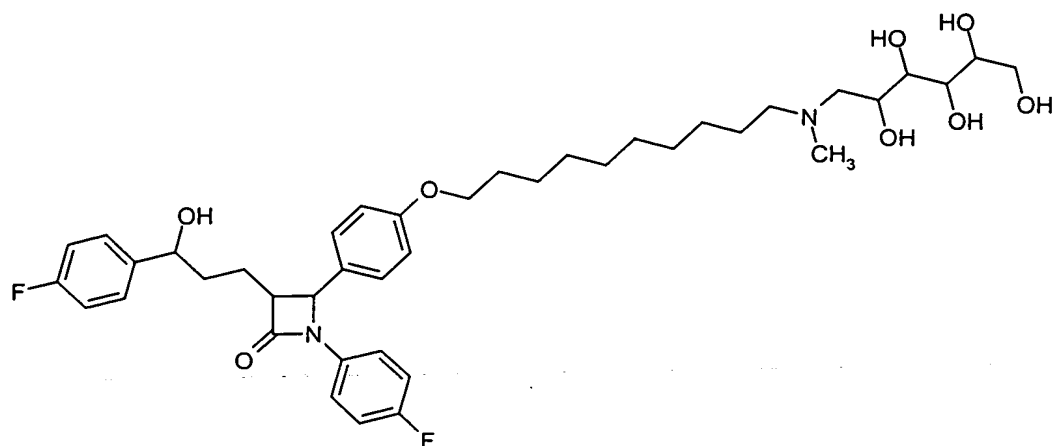
In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 150 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 120 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 865 mg Diioddecan zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem

15 Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über eine SiO_2 -Kartusche (n-Heptan; n-Heptan / Ethylacetat 4 : 1) gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. $C_{34}H_{40}F_2INO_3$ (675) MS (ESI): M^+-18

Beispiel XXIX

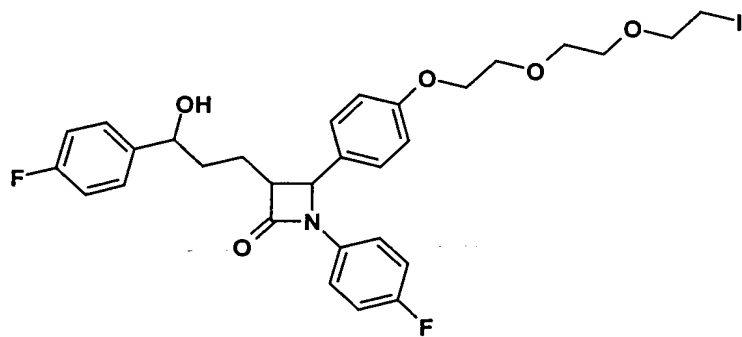
20

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{10-[methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-decyloxy}-phenyl)-azetidin-2-on (64)



In 5 ml absolutem Dimethylformamid werden 170 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(10-iod-decyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 200 mg 6-Methylamino-hexane-1,2,3,4,5-pentaol zugegeben und die Reaktionslösung wird bei 50 °C 2 h lang gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. $C_{41}H_{56}F_2N_2O_8$ (742) MS (ESI): M^+

- 10 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{2-[2-(2-iod-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-azetidin-2-on (65)



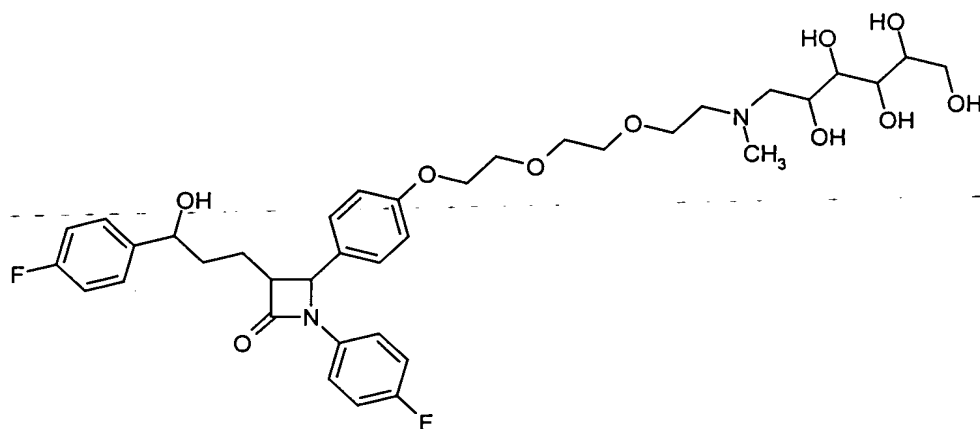
- 15 In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 150 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 120 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 0,4 ml 1,2-bis(Diiodethoxy)ethan zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über eine SiO₂-Kartusche (n-Heptan; n-Heptan / Ethylacetat 4 : 1) gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. C₃₀H₃₂F₂INO₅ (651) MS (ESI): M⁺-18

5 Beispiel XXX

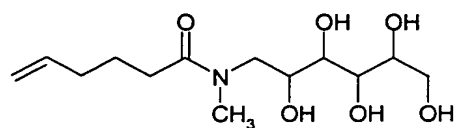
1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-{4-[2-(2-{2-[methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-phenyl}-azetidin-2-on (66)

10



In 5 ml absolutem Dimethylformamid werden 230 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-[2-[2-(2-iod-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 280 mg 6-Methylamino-hexane-1,2,3,4,5-pentaol zugegeben und die Reaktionslösung wird bei 50 °C 2 h lang gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. C₃₇H₄₈F₂N₂O₁₀ (718) MS (ESI): M⁺

20 Hex-5-ensäure-methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (67)

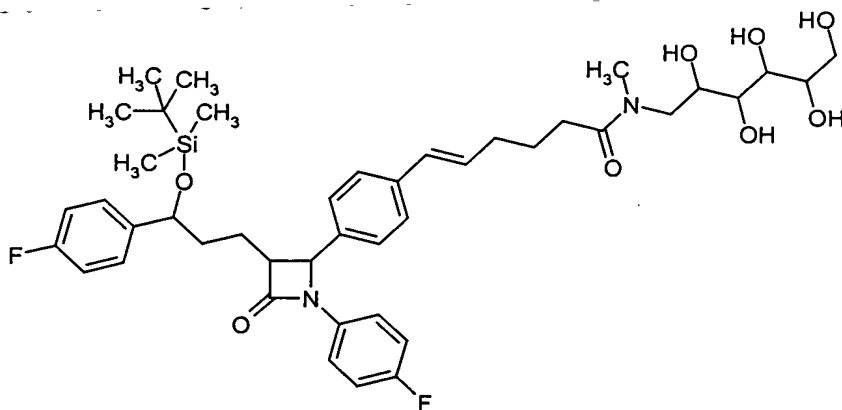


In 3 ml absolutem Methylendichlorid werden 1,11g 5-Hexensäure gelöst. Dann werden 1,4 ml Thionylchlorid zugetropft. Bei Raumtemperatur wird 3 h lang gerührt und danach am Rotationsverdampfer eingeeengt. In 5 ml absolutem Methylendichlorid werden 1,09 g 6-Methylamino-hexane-1,2,3,4,5-pentao

5 suspendiert. Nach Zutropfen von in 3 ml absolutem Methylendichlorid gelöstem 5-Hexensäurechlorid wird 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird vom Reaktionsprodukt abfiltriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt und das ölige Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt. $C_{13}H_{25}NO_6$ (291) MS (ESI): M^+

10

6-{4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenyl}-hex-5-ensäure-methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (68)

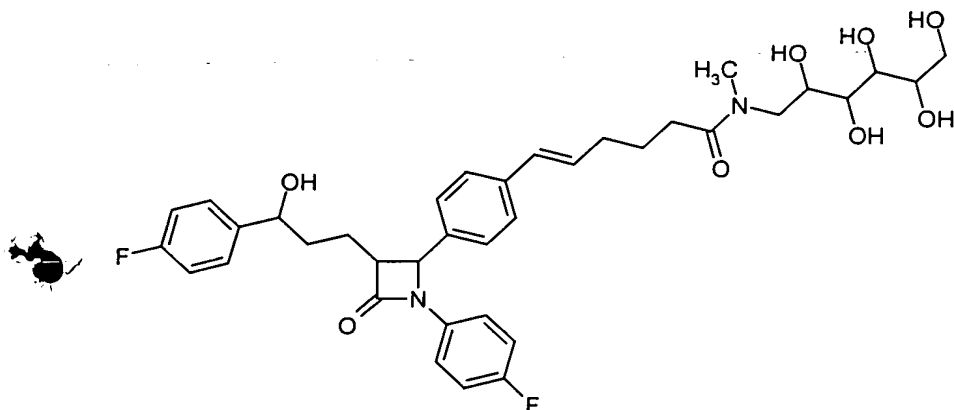


In 300 µl Triethylamin werden 110 mg 4-(4-Brom-phenyl)-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-azetidin-2-on und 136 mg Hex-5-ensäure-methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid in einem ausgeglühten, geschlossenen Röhrchen unter Argon vorgelegt. Nach Zugabe von 6 mg

20 Palladiumacetat und 14 mg Triphenylphosphin wird bei 100 °C 4 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird dann in Dichlormethan aufgenommen, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Reinigung des Rückstandes über eine SiO_2 -Kartusche (Dichlormethan / Methanol 20 : 1 – 5 : 1) ergibt das Produkt. $C_{43}H_{58}F_2N_2O_8Si$ (796)

Beispiel XXXI

6-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenyl)-hex-5-ensäure-methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (69)

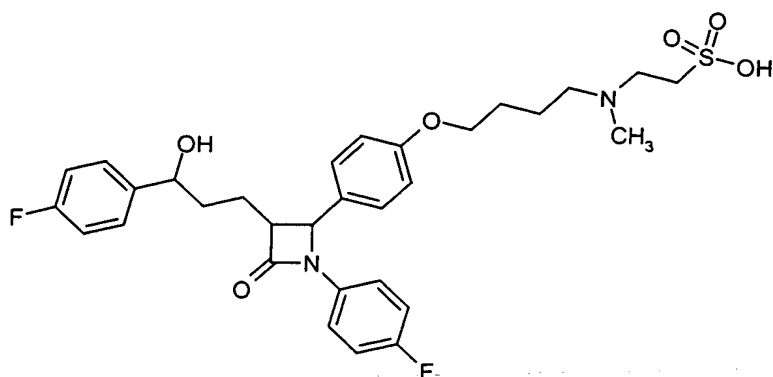


In 6 ml Methanol werden 70 mg 6-{4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenyl}-hex-5-ensäure-methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid gelöst. Dann werden 0,1 N HCl_(aq) zugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Danach wird mit 1 N Natronlauge neutralisiert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan verrührt, filtriert und die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Produkt nach Reinigung über präparative HPLC:

$C_{31}H_{44}F_2N_2O_8$ (682) MS (ESI): $M^+ - 18$

Beispiel XXXII

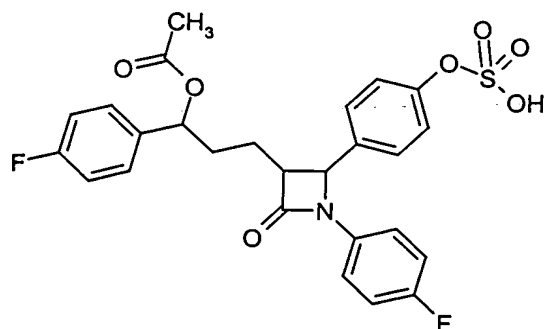
2-{[4-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenoxy)-butyl]-methyl-amino}-ethansulfonsäure (70)



In 3 ml Methanol werden 64,5 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(4-iod-butoxy)-phenyl]-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 60,7 mg 2-Methylamino-ethansulfonsäure in 1 ml Wasser gelöst und 30,4 mg Kaliumcarbonat zugegeben. Die Reaktionslösung wird bei 50 °C 8 h lang gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer bei 40 °C wird der Rückstand über eine Reverse-Phase Kartusche (Methanol) gegeben. Das erhaltene Rohprodukt wird in heißem Methanol gelöst. Der beim Abkühlen entstehende Niederschlag wird abfiltriert und die Mutterlauge wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Produkt wird als Öl erhalten. $C_{31}H_{36}F_2N_2O_6S$ (602) MS (ESI): $M^+ - 18$

Beispiel XXXIII

Essigsäure 1-(4-fluor-phenyl)-3-[1-(4-fluor-phenyl)-2-oxo-4-(4-sulfooxy-phenyl)-azetidin-3-yl]-propyl ester (71)



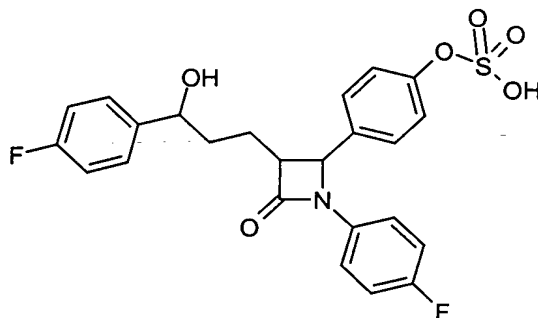
120 mg (0.27 mmol) Essigsäure 1-(4-fluor-phenyl)-3-[1-(4-fluor-phenyl)-2-(4-hydroxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-3-yl]-propyl ester werden in 3 ml Pyridin gelöst und 200 mg

Me₃NSO₃-Komplex (Aldrich) zugegeben. Die Suspension wird 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit 5 ml Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (30/5/1) verdünnt und mit dem gleichen Laufmittelgemisch mit Flashchromatographie gereinigt. Man erhält das Produkt als amorphen Feststoff.

5 C₂₆H₂₃F₂NO₇S (531.54) MS (ESI): M⁺= 532.2.

Beispiel XXXIV

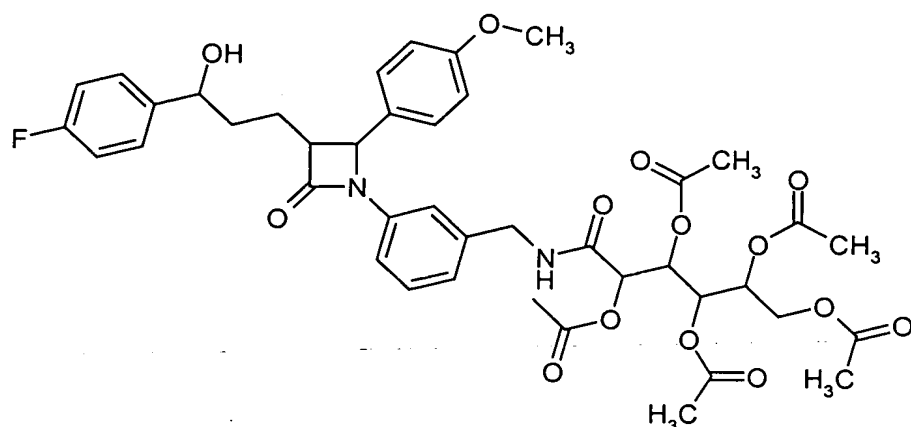
Schwefelsäure mono-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenyl) ester (72)



75 mg (0.14 mmol) Essigsäure 1-(4-fluor-phenyl)-3-[1-(4-fluor-phenyl)-2-oxo-4-(4-sulfooxy-phenyl)-azetidin-3-yl]-propyl ester werden in 2 ml Methanol gelöst und mit 0.3 ml 1 N NaOMe/MeOH versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird mit methanolischer Salzsäure neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie gereinigt. Man erhält das Produkt als amorphen Feststoff. C₂₄H₂₁F₂NO₆S (489.50) MS (ESI): M⁺= 490.2.

Beispiel XXXV

Essigsäure-2,3,4,5-tetraacetoxy-1-{3-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-pentyl ester (73)



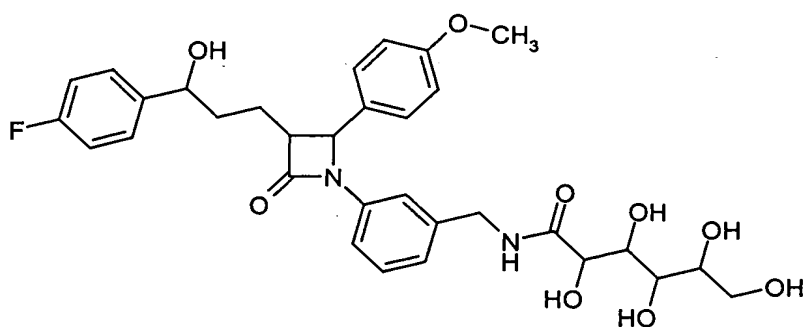
112 mg (0.24 mmol) 1-(3-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)- azetidin-2-on werden in 5 ml Methylenchlorid und 0.5 ml Triethylamin gelöst. Bei 0 °C gibt man 0.5 g Essigsäure-2,3,4-triacetoxy-1-

5 (acetoxy-chlorocarbonyl-methyl)-butylester zu und läßt auf Raumtemperatur auftauen. Nach 30 Minuten wird mit Ethylacetat verdünnt und dann über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Man erhält das Produkt als amorphen Feststoff: $C_{42}H_{47}FN_2O_{14}$ (822.84) MS (ESI): $M^+ = 823.3$.

10

Beispiel XXXVI

2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure 3-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (74)



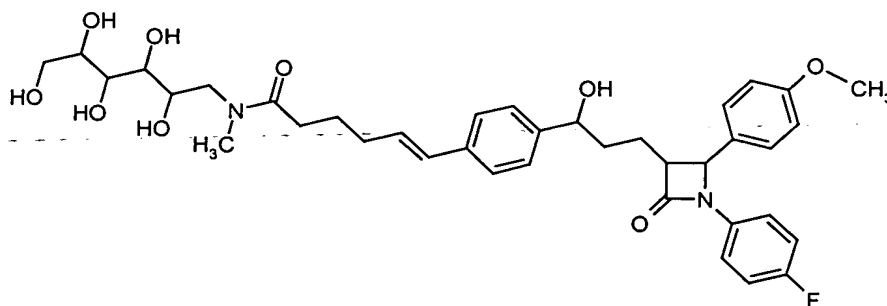
15

90 mg (109 μ mol) Essigsäure-2,3,4,5-tetraacetoxy-1-{3-[3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-

hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-pentyl ester werden in 7 ml Methanol geöst und mit 0.5 ml 1 N NaOMe/MeOH versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird mit methanolischer Salzsäure neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie gereinigt. Das Produkt erhält man als amorphen Feststoff. $C_{32}H_{37}FN_2O_9$ (612.66) MS (ESI): $M^+ = 613.2$.

Beispiel XXXVII

- 10 6-(4-{3-[1-(4-Fluor-phenyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-3-yl]-1-hydroxy-propyl}-phenyl)-hex-5-ensäure methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (75)



- 15 200 mg Hex-5-ensäure methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid und 72 mg 3-[3-(4-Brom-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on werden analog der Synthese von Beispiel XXXI hergestellt. Man erhält das Produkt als amorphen Feststoff.

- 20 Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose geeignet.

- 25 Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise eine günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen haben und die

beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

- 5 Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

10



- Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR 1964, GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

15

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguadine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.



25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134 verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor, wie z.B. HMR 1453, HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Bay 194789, verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesolvam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer, wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimobe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glicazid, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Gliazid oder Repaglinid.

20 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

25 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-

- Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren,
- 5 Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

- 10 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

- 15 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

- Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen
- 20 Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

- Die sehr geringe Resorbierbarkeit zeigt sich bei der Prüfung in einem typischen Resorptionsmodell, beispielweise im Caco-Zellmodell, das zur Bestimmung der
- 25 Resorbierbarkeit breit eingesetzt wird (A.R. Hilgers et al., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa, Pharm. Res. 1990, 7, 902).

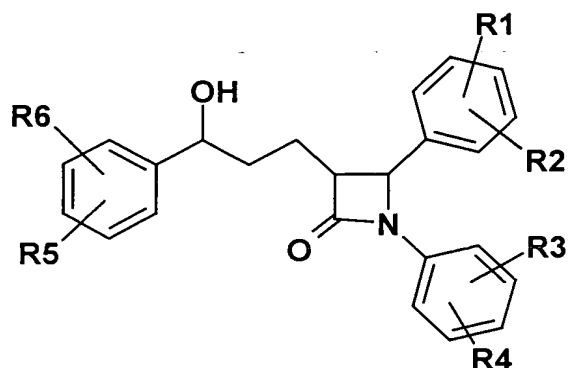
Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen eine geringere Resorption aufweisen.

Patentansprüche:

AVE D-2001/A061

1. Verbindungen der Formel I,

5



worin bedeuten

10

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₀-C₁₅)-Alkylen-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch eine der Gruppen -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können,

15

H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

20

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,

25

O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

(LAG) Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest; Zuckersäure, Aminosucker;
Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren; Trialkylammonium-alkykrest;

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung

(C₀-C₁₅)-Alkylen-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch eine der Gruppen -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzen muß und wobei die Reste R1 und R2 nicht die Bedeutung -O-Zuckerrest oder -O-Zuckersäure haben dürfen, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander -NH-(C₀-C₆)-Alkyl-(LAG),

-(C₀-C₆)-Alkyl-O-(LAG), -C(=O)-NH-(C₀-C₆)-Alkyl-(LAG), H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,

O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,
 SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung

-NH-(C₀-C₆)-Alkyl-(LAG), -(C₁-C₆)-Alkyl-O-(LAG) oder -C(=O)-NH-(C₀-C₆)-Alkyl-(LAG)

5 besitzen muß,

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

3. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß
 Anspruch 1 oder 2.

10

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß
 Anspruch 1 oder 2 und ein oder mehrere Statine.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Anwendung als Medikament zur
 15 Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

6. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere
 der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der
 Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese
 20 Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

7. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung
 eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

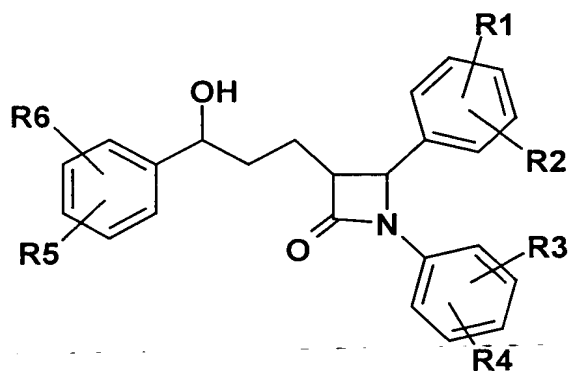
25 8. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung
 eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung
 eines Medikaments Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

Neue Diphenylazetidinone, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

5

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



- 10 worin R1, R2, R3, R4, R5, und R6 die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.